

**FORMULASI NANOPARTIKEL ZERUMBON DARI  
RIMPANG LEMPUYANG GAJAH (*ZINGIBER  
ZERUMBET L.*): ENKAPSULASI DENGAN KITOSAN  
DAN AKTIVITAS SITOTOKSIKNYA TERHADAP SEL  
KANKER T47D**

**TESIS**

**Diajukan Kepada Program Studi Magister Farmasi Sekolah Pascasarjana  
Universitas Muhammadiyah Surakarta untuk Memenuhi Salah Satu Syarat  
Guna Memperoleh Gelar Magister dalam Ilmu Farmasi**



**Oleh :**

**SHOLIKHAH DETI ANDASARI  
V 100 140 002**

**MAGISTER FARMASI  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA  
SURAKARTA  
2017**

## NOTA PEMBIMBING

**Dr. Muhammad Da'i, M.Si., Apt.**

Program Studi Ilmu Farmasi

Sekolah Pascasarjana

Universitas Muhammadiyah Surakarta

Nota Dinas

Hal: Tesis Saudari Sholikhah Deti Andasari

Kepada Yth. Ketua Program Studi Ilmu Farmasi

Sekolah Pascasarjana Universitas Muhammadiyah Surakarta

*Assalamu `alaikum wr. wb.*

Setelah membaca, meneliti, mengoreksi dan mengadakan perbaikan terhadap tesis  
saudari:

Nama : Sholikhah Deti Andasari


NIM : V100140002

Program Studi : Ilmu Farmasi

Judul : Formulasi nanopartikel zerumbon dari rimpang  
lempuyang gajah (*Zingiber zerumbet* l.) : Enkapsulasi dengan kitosan dan  
aktivitas sitotoksiknya terhadap sel kanker T47D.

Dengan ini kami menilai tesis tersebut dapat disetujui untuk diajukan dalam  
sidang ujian tesis pada Program Studi Ilmu Farmasi, Sekolah Pascasarjana  
Universitas Muhammadiyah Surakarta.

*Wassalamu `alaikum wr. wb.*

  
Dr. Muhammad Da'i, M.Si., Apt.

## NOTA PEMBIMBING

**Erindyah Retno W., PhD., Apt.**

Program Studi Ilmu Farmasi

Sekolah Pascasarjana

Universitas Muhammadiyah Surakarta

Nota Dinas

Hal: Tesis Saudari Sholikhah Deti Andasari

Kepada Yth. Ketua Program Studi Ilmu Farmasi

Sekolah Pascasarjana Universitas Muhammadiyah Surakarta

*Assalamu 'alaikum wr. wb.*

Setelah membaca, meneliti, mengoreksi dan mengadakan perbaikan terhadap tesis  
saudari:

Nama : Sholikhah Deti Andasari

NIM : V100140002

Program Studi : Ilmu Farmasi

Judul : Formulasi nanopartikel zerumbon dari rimpang  
lempuyang gajah (*zingiber zerumbet l.*) : Enkapsulasi dengan kitosan dan  
aktivitas sitotoksiknya terhadap sel kanker T47D.

Dengan ini kami menilai tesis tersebut dapat disetujui untuk diajukan dalam  
sidang ujian tesis pada Program Studi Ilmu Farmasi, Sekolah Pascasarjana  
Universitas Muhammadiyah Surakarta.

*Wassalamu 'alaikum wr. wb.*



Erindyah Retno W., PhD., Apt.



**TESIS BERJUDUL**  
**FORMULASI NANOPARTIKEL ZERUMBON DARI RIMPANG**  
**LEMPUYANG GAJAH (*Zingiber zerumbet L.*): ENKAPSULASI**  
**DENGAN KITOSAN DAN AKTIVITAS SITOTOKSIKNYA**  
**TERHADAP SEL KANKER T47D**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

**SHOLIKHAH DETI ANDASARI**


telah dipertahankan di depan Dewan Penguji  
pada tanggal 25 Oktober 2016  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

**SUSUNAN DEWAN PENGUJI**

Pembimbing I

  
**Dr. Muhammad Da'i, M.Si., Apt**

Pembimbing II

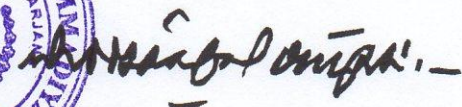
  
**Erindyah Retno. W., Ph.D., Apt.**

Penguji

  
**Anita Sukmawati, Ph.D., Apt**

Surakarta, 24 Februari 2017  
Universitas Muhammadiyah Surakarta  
Sekolah Pascasarjana  
Direktur,



  
**Prof. Dr. Khudzaifah Dimiyati**

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Saya yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Sholikhah Deti Andasari S.Farm., Apt.  
NIM : V 100 140 002  
Program Studi : Magister Farmasi  
Konsentrasi : Ilmu Farmasi  
Judul : Formulasi Nanopartikel Zerumbon dari Rimpang  
Lempuyang Gajah (*Zingiber zerumbet L.*): Enkapsulasi  
dengan Kitosan dan Aktivitas Sitotoksiknya terhadap Sel  
Kanker T47D

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya serahkan benar-benar hasil karya saya sendiri, kecuali kutipan-kutipan dan ringkasan-ringkasan yang telah saya jelaskan sumbernya. Apabila di kemudian hari terbukti tesis ini jiplakan dan terdapat plagiasi, gelar yang diberikan oleh Universitas Muhammadiyah Surakarta batal saya terima.

Penulis



Sholikhah Deti Andasari

# **PERSEMBAHAN**

**Allah SWT beserta Rasul-Nya**

Ya Allah, Karya kecil ini hamba persembahkan padaMU, semoga Engkau terima sebagai amal sholih yang KAU cintai. Hingga tiap tetesan keringat menjadi haruman wewangian syurga, setiap langkah menjadi kebaikan, setiap kemudahan menambah kesyukuran dan setiap kesukaran menjadi penghapus dosa

Ya Allah, semoga karya ini bermfaat bagi umatMU

Amin

**Suami, Ibu ,Bapak dan Adikku tercinta**

**Guru, Teman dan Almamater UMS**

## MOTTO

*Dan orang-orang yang berjihad untuk (mencari keridhaan) Kami, benar-benar akan Kami tunjukkan kepada mereka jalan-jalan Kami. Dan sesungguhnya Allah benar—benar beserta orang-orang yang berbuat baik.  
(QS. Al Ankabuut (29): 69)*

Jika Allah menolong kamu , maka tak ada orang yang dapat mengalahkan kamu; jika Allah membiarkan kamu (tidak memberi pertolongan), maka siapakah gerangan yang dapat menolong kamu (selain) dari sesudah itu? Karena itu hendaklah kepada Allah saja orang-orang mukmin bertawakkal.  
(QS. Ali Imran (3): 160)



## Kata Pengantar

*Assalamu'alaikum Warohmatullohi Wabarokatuh.*

Puji syukur kehadiran allah swt, karena atas rahmat dan karunia-Nya penulisan proposal tesis berjudul Formulasi nanopartikel zerumbon dari rimpang lempuyang gajah (*zingiber zerumbet* l.) : Enkapsulasi dengan kitosan dan aktivitas sitotoksiknya terhadap sel kanker T47D dapat terselesaikan. Proposal Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam mencapai derajat Magister Farmasi (M.Farm) di Sekolah Pascasarjana Universitas Muhammadiyah Surakarta.

Pelaksanaan dan penulisan proposal tesis ini tak lepas dari bantuan beberapa pihak. Oleh karena itu dengan kerendahan hati, Penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Bambang Setiaji, MS. Selaku Rektor Universitas Muhammadiyah Surakarta.
2. Prof. Dr. Khudzaifah Dimiyati, S.H., M.Hum selaku Direktur Sekolah Pascasarjana Universitas Muhammadiyah Surakarta.
3. Dr. Muhammad Da'i, M.Si., Apt dan Erindyah Retno W., Ph.D., Apt selaku dosen pembimbing dan motivator, yang telah memberikan bimbingan dan pengarahan sejak persiapan hingga tersusunnya naskah tesis ini.
4. Suami, Ayah, ibu dan adik yang tak henti-hentinya memberikan motivasi.
5. Segenap pihak yang telah banyak membantu dan memberi dukungan yang tidak dapat disebutkan satu persatu.



Penulis menyadari sepenuhnya bahwa proposal tesis ini jauh dari sempurna sehingga kritik dan saran membangun sangat diharapkan. Namun besar harapan penulis semoga sumbangsih yang kecil ini bermanfaat untuk kemajuan ilmu pengetahuan pada umumnya dan ilmu Farmasi pada khususnya.

*Wassalamu'alaikum warahmatullohi wabarokatuh*

Surakarta, februari 2017

Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
NOTA PEMBIMBING .....	ii
NOTA PEMBIMBING .....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
PERNYATAAN KEASLIAN.....	v
PERSEMBAHAN .....	vi
MOTTO.....	vii
KATA PENGANTAR .....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
ABSTRAK .....	xvii
ABSTRACT.....	xviii
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	3
C. Tujuan Penelitian .....	3
<b>BAB II. KAJIAN TEORI</b>	
A. Tinjauan Pustaka .....	4
1. Nanoteknologi di Bidang Farmasi .....	4

2. Nanopartikel Kitosan dan Metode Pembuatannya .....	5
a. <i>emulsion cross-linking</i> .....	6
b. <i>ion gelation</i> .....	6
c. <i>coacervation/presipitation</i> .....	7
d. <i>spray drying</i> .....	7
e. <i>emulsion-droplet coalescence method</i> .....	8
f. <i>reverse micellar methode</i> .....	8
g. <i>Sieving methode</i> .....	8
3. Kanker .....	9
4. Rimpang lempuyang gajah.....	10
5. Zerumbon .....	12
B. Landasan Teori .....	12
C. Hipotesis .....	13
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	
A. Rancangan Penelitian .....	14
B. Variabel Penelitian .....	14
Variabel Bebas .....	14
Variabel Tergantung.....	14
Variabel Terkendali.....	14
C. Alat dan Bahan .....	14
D. Langkah-langkah Penelitian.....	15
1. Isolasi zerumbon dari rimpang lempuyang gajah.....	15
2. Preparasi nanopartikel zerumbon.....	15

3. Penentuan karakterisasi Nanopartikel dengan <i>Particle Size Analyzer</i> (PSA) .....	16
4. Karakterisasi Gugus Fungsi Nanopartikel dengan <i>Fourier Transform Infra Red</i> (FTIR) .....	16
5. Karakterisasi Derajat Kristalinitas Nanopartikel dengan Difraksi Sinar X (XRD) .....	17
6. Validasi Metode Penetapan Kadar Zerumbon dengan GC-MS .....	17
7. Penentuan efisiensi terekapsulasi dan kapasitas muatan ( <i>loading capacity</i> ) .....	17
8. Uji Pelepasan Nanopartikel Zerumbon .....	18
9. Sterilisasi .....	18
a. Sterilisasi LAF .....	18
b. Sterilisasi alat-alat .....	19
10. Pembuatan media kultur sel (RPMI) .....	19
11. Subkultur .....	19
12. Preparasi sel T47D .....	19
13. Perhitung sel .....	19
14. Uji sitotoksik .....	20
E. Analisis Data .....	20
 <b>BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
A. Isolasi zerumbon dari rimpang lempuyang gajah .....	22
B. Formulasi Nanoenkapsulasi Zerumbon .....	23
C. Karakteristik Fisikokimia NanoPartikel Zerumbon .....	24



1. Ukuran, Distribusi Ukuran dan Zeta potensial nanopartikel zerumbon .....	25
2. Penetapan gugus fungsi nanopartikel.....	27
3. Derajat kristalinitas nanopartikel .....	29
4. Validasi Penetapan Kadar Zerumbon dan Penentuan Efisiensi penjerapan ( <i>Entrapment efficiency</i> ) dan <i>Loading Capacity</i> .....	31
D. Uji Pelepasan Nanopartikel Zerumbon .....	33
E. Sitotoksitas Nanopartikel Zerumbon terhadap Sel Kanker .....	34
<b>BAB IV. KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
A. Kesimpulan .....	37
B. Saran.....	37
DAFTAR PUSTAKA .....	38
LAMPIRAN .....	43

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur kitosan .....	6
Gambar 2. Rimpang lempuyang gajah .....	11
Gambar 3. Struktur Zerumbon.....	12
Gambar 4. Kristal Zerumbon Hasil Rekristalisasi n-heksana.....	22
Gambar 5. Kromatogram Standar Zerumbon dan Isolat Zerumbon.....	23
Gambar 6. Suspensi Nanopartikel dalam Aquadest .....	24
Gambar 7. Ilustrasi Zerumbon dalam droplet kitosan .....	25
Gambar 8. Spektra IR crosslink kitosan-NaTPP, Zerumbon dan Formula C..	28
Gambar 9. Pola Difraksi Nanopartikel Formula A, B, C, D dan Kitosan-NaTPP (kontrol) .....	30
Gambar 10. Grafik Linieritas konsentrasi baku zerumbon versus Area.....	31
Gambar 11. Grafik pelepasan dengan waktu (jam) Versus Zerumbon terlepas (%) .....	34
Gambar 12. Morfologi Sel kanker payudara yang masih hidup dan mati .....	35

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Formula Nanopartikel Zerumbon Metode Gelasi Ionik.....	16
Tabel 2. Ukuran Partikel, indek polidispersitas dan Zeta potensial.....	26
Tabel 3. Parameter Validasi Penetapan Kadar Zerumbon .....	32
Tabel 4. Kadar Zerumbon terenkapsulasi Kitosan.....	33
Tabel 5. Konsentrasi Nanopartikel Formula C terhadap % kematian sel T47D .	35
Tabel 6. Konsentrasi zerumbon terhadap % kematian Sel T47D .....	36

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Hasil Pengujian Ukuran dan Distribusi dengan PSA .....	43
Lampiran 2. Hasil Pengujian Zeta Potensial dengan PSA .....	59
Lampiran 3. Hasil Pengujian FTIR .....	64
Lampiran 4. Hasil Pengujian X-Ray Diffraction.....	70
Lampiran 5. Data Validasi penetapan Kadar Zerumbon.....	75
Lampiran 6. Data efisiensi enkapsulasi dan <i>Loading efficiency</i> .....	80
Lampiran 7. Uji pelepasan Nanopartikel .....	81
Lampiran 8. Pembuatan larutan sampel zerumbon .....	82
Lampiran 9. Pembuatan larutan sampel nanopartikel .....	83
Lampiran 10. Pembuatan larutan MTT .....	84
Lampiran 11. Data Hasil Uji Sitotoksik Zerumbon .....	85
Lampiran 12. Data Hasil Uji Sitotoksik Nanopartikel Formula C.....	87



## ABSTRAK

Zerumbon senyawa utama dari rimpang lempuyang gajah (*Zingiber zerumbet* L.) memiliki aktivitas antioksidan maupun antikanker. Namun, zerumbon yang merupakan golongan minyak atsiri memiliki kelarutan rendah dalam air. Penelitian ini bertujuan memformulasi nanopartikel zerumbon ke dalam penyalut kitosan sebagai sistem penghantaran obat dan mengetahui aktivitasnya terhadap sel kanker T47D. Isolasi zerumbon menggunakan metode destilasi uap air sehingga diperoleh minyak atsiri. Minyak tersebut direkristalisasi menggunakan n-heksan. Kristal yang diperoleh dianalisis secara kualitatif menggunakan GC-MS. Zerumbon disalut menggunakan berbagai konsentrasi kitosan dengan metode gelasi ionik yaitu menggunakan Na-TPP sebagai agen penaut silang. Aktivitas sitotoksik nanoenkapsulasi zerumbon dilakukan dengan metode MTT. Hasil penelitian menunjukkan nanoenkapsulasi zerumbon memiliki kisaran ukuran 280 nm sampai 680 nm dan bermuatan positif dengan zeta potensial sekitar +10.9 sampai +38.3 mV. Efisiensi enkapsulasi dari nanoenkapsulasi zerumbon kurang dari 2%. Sehingga aktivitas sel kanker dari nanoenkapsulasi zerumbon lebih rendah dibandingkan dengan zerumbon tanpa enkapsulasi dengan  $IC_{50}$  masing-masing 2196,5  $\mu\text{g/ml}$  dan 7,57  $\mu\text{g/ml}$ .

**Kata kunci:** Enkapsulasi, kitosan, Na-TPP, zerumbon

## ABSTRACT

Zerumbone was the main compound of *Zingiber zerumbet* L. which has antioxidant and anticancer activities. It has low solubility in water because it was an one of essential oil group. The goal of this study was to formulate zerumbone-loaded chitosan nanoparticles in as a drug delivery system and to known their cytotoxic activity in T47D cells. Isolation of zerumbon was conducted by water and steam distillation to obtain essential oils. The oil was recrystallized using n-hexane. The crystals of zerumbone were analyzed by GC-MS qualitatively. Zerumbone was encapsulated in chitosan by ionic gelation method using Na-TPP as a cross linker agent in different concentration of chitosan. The activity of zerumbone nanoencapsulated in chitosan was conducted by MTT mrthod. Results showed that the prepared zerumbone nanoparticles had an average size in range from 280 to 680 nm and carried a positive charge with zeta potential from +10.9 to +38.3 mV. The entrapment efficiency of Zer-NPs were less than 2%. The zerumbone in nanoparticles showed lower cytotoxic activity against T47D cells compared to pure zerumbone  $IC_{50}$  2196,5 and 7,57  $\mu$ g/ml.

**Keywords:** Chitosan, encapsulation, Na-TPP, zerumbone.